

THÈSE

584

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

TRIKI Louis

Né le 31 Mai 1909, à Bedeau (Oran)

L'anémie
macrocytique levuro-curable
idiopathique
ou
Anémie de Lucy Wills

Président : M. LAIGNEL-LAVASTINE, Professeur

THÈSE
POUR LE
DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

TRIKI Louis

Né le 31 Mai 1909, à Bedeau (Oran)

L'anémie
macrocytique levuro-curable
idiopathique
ou
Anémie de Lucy Wills

Président : M. LAIGNEL-LAVASTINE, Professeur

FACULTÉ DE MEDECINE DE PARIS

Le Doyen TIFFENEAU.

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie.	ROUVIÈRE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale.	POLONOVSKI.
Bactériologie.	Robert DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	ABRAMI.
Pathologie chirurgicale	MONDOR.
Anatomie pathologique.	LEROUX.
Histologie.	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique.	HARVIER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale.	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL-LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	CHIRAY.
	LOEPER.
Clinique médicale.	CARNOT.
	CLERC.
	Marcel LABBÉ.
	LEREBOULLET.
	NOBÉCOURT.
Hygiène et clinique de la première enfance	H. CLAUDE.
Clinique des maladies des enfants	GOUGEROT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.	GUILLAIN.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	LEMIERRE.
Clinique des maladies du système nerveux	CUNÉO.
Clinique des maladies infectieuses	GOSSET.
	GRÉGOIRE.
Clinique chirurgicale.	LENORMANT.
	TERRIEN.
Clinique ophtalmologique.	CHEVASSU.
Clinique urologique	LÉVY-SOLAL.
	COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements	JEANNIN.
	MOCQUOT.
Clinique gynécologique	OMBRÉDANNE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	RATHERY.
Clinique thérapeutique médicale	LEMAÎTRE.
Clinique oto-rhino-laryngologique	Pierre DUVAL.
Clinique thérapeutique chirurgicale	M. VILLARET.
Clinique propédeutique.	TROISIER.
Clinique de la Tuberculose	MATHIEU.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	LAUBRY.
Clinique de cardiologie	Clovis VINCENT.
Clinique de neuro-chirurgie	N...
Assistance Médico-Sociale	HAZARD.
	HOVELACQUE.
	MULON.
	OLIVIER.
	SANNIÉ.
	VERNE.
Professeurs sans chaire	

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.		MM.	
AMELINE	Pathologie chirurgicale.	LANTUÉJOUL	Obstétrique.
BARIÉTY	Pathologie médicale.	LAROCHE (Guy)	Pathologie médicale.
BÉNARD (Henri)	Pathologie médicale.	LAVIER	Parasitologie.
BERNARD (Etienne)	Pathologie médicale.	LELONG	Pathologie médicale.
BESANÇON (Justin)	Hydrologie.	LEMAIRE	Pathologie expérimentale.
BOULIN	Pathologie médicale.	LEVEUF	Pathologie chirurgicale.
BULLIARD	Histologie.	M ^{lle} J. LÉVY	Pharmacologie.
CATHALA	Pathologie médicale.	LÉVY-VALENSI	Neurologie et Psychiâtrie.
CHEVALLIER	Pathologie médicale.	MÉNÉGAUX	Pathologie chirurgicale.
COSTE	Pathologie médicale.	MOLLARET	Pathologie médicale.
DOGNON	Physique.	MOREAU	Pathologie médicale.
FEY	Urologie.	MOULONGUET	Pathologie chirurgicale.
FUNCK	Pathologie chirurgicale.	MOUQUIN	Pathologie médicale.
GALLIARD	Parasitologie.	PETIT-DUTAILLIS	Pathologie chirurgicale.
GASTINEL	Bactériologie.	PIÉDELIEVRE	Médecine légale.
DE GAUDART D'ALLAINES	Pathologie chirurgicale.	PORTES	Obstétrique.
GAYET	Physiologie.	RENARD	Ophthalmologie.
DE GENNES	Pathologie médicale.	RICHET	Physiologie.
GIROUD	Histologie.	SÈNÈQUE	Pathologie chirurgicale.
HAGUENAU	Pathologie médicale.	TURPIN	Pathologie médicale.
HALPHEN	Oto - rhino-laryngologie.	VIGNES	Obstétrique.
HUGUENIN	Anatomie pathologique.	WILMOTH	Pathologie chirurgicale.
JOANNON	Hygiène.		
LACOMME	Obstétrique.		

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE pour le service des examens

MM.		MM.	
ALGLAVE	Pathologie chirurgicale.	LARDENNOIS	Pathologie chirurgicale.
BUSQUET	Pharmacologie.	LE LORIER	Obstétrique.
CHAILLEY-BERT	Physiologie.	NEVEU-LEMAIRE	Parasitologie.
GUÉNIOT	Obstétrique.	SCHWARTZ	Pathologie chirurgicale.
HEITZ-BOYER	Pathologie chirurgicale.	VAUDESCAL	Obstétrique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE
à titre permanent.

MM.		MM.	
ALAJOUANINE.	} Clinique médicale.	BASSET.	} Clinique chirurgicale.
AUBERTIN. . .		BROCQ.	
BRULÉ.		CADENAT. . . .	
CHABROL. . . .		GATELLIER. . .	
DONZELOT. . . .		MOURE.	
DUVOIR.		QUENU.	
LIAN.		VELTER.	
PASTEUR-VAL- LERY-RADOT.			
SÉZARY.			
	MM.		
	ECALLE.	} Clinique obstétricale.	
	METZGER.		

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.	
CHAILLEY-BERT, agrégé.	Education physique.
LEDoux-LEBARD.	Radiologie clinique.
RUPPE	Stomatologie.
WEIL-HALLÉ.	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PÈRE ET A MA MÈRE,

*Hommage de ma profonde affection
et de ma gratitude infinie.*

A MON FRÈRE ET A MA SŒUR,

A TOUS MES PARENTS.

A TOUS MES AMIS.

A mon Ami Pierre SAOLI,

*Qui a bien voulu nous aider dans
la traduction des nombreux docu-
ments que nous eûmes à utiliser.*

*Qu'il trouve ici l'expression de
tous nos remerciements.*

A M. LE PROFESSEUR LAIGNEL-LAVASTINE,

Professeur d'Histoire de la Médecine,

Médecin de l'Hôpital de la Pitié,

Membre de l'Académie de Médecine,

Officier de la Légion d'Honneur,

*Qui nous a fait le très grand hon-
neur d'accepter la présidence de
cette thèse. Nous le prions d'agréer
nos remerciements et l'hommage de
notre reconnaissance.*

A MON MAITRE,
LE DOCTEUR PAUL CHEVALLIER,

Professeur agrégé de la Faculté de Médecine
de Paris,

Médecin de l'Hôpital Cochin,
Officier de la Légion d'Honneur.

*Qui nous a suggéré le sujet de
cette thèse, nous a donné plusieurs
des observations qu'il a recueillies
et nous a constamment aidé dans
la réalisation de ce travail. Nous lui
en avons une profonde reconnais-
sance.*

A TOUS MES MAITRES
DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE
ET DES HOPITAUX DE PARIS.

INTRODUCTION

Les études modernes ont permis de dissocier le syndrome classique de l'anémie pernicieuse progressive des auteurs classiques.

Le nom en est resté à l'affection que l'on appelle plus volontiers en France la maladie de Biermer.

A côté de cette maladie de Biermer, prennent place actuellement deux autres maladies qui, comme elle, sont primitives, idiopathiques, essentielles, c'est-à-dire apparaissent comme des maladies autonomes.

L'une est l'*anémie maligne intermédiaire* de notre Maître M. Paul Chevallier.

L'autre est l'*anémie macrocytique levuro-curable*, qui a été ainsi nommée par M. Paul Chevallier après qu'il apprit à la connaître par les travaux de Lucy Wills, puis ceux de Benhamou.

C'est à cette maladie que nous consacrerons ce travail.

Sa conception n'est pas encore tout à fait sortie de la période des incertitudes. Il semble bien que la plupart des auteurs qui s'en sont occupés, y compris Lucy Wills, lui aient fait la part trop large et lui aient rattaché d'autres affections, y compris certains cas de maladie de Biermer et nombre d'anémies secondaires à des lésions organiques diverses.

En revanche, certains cas d'anémie macrocytique levuro-curable semblent avoir été décrits sous d'autres noms et il est possible que l'anémie achrestique de Wilkinson renferme plusieurs de ces faits.

Nous n'avons pas la prétention d'éclairer tout à fait le sujet. Nous essaierons seulement d'y mettre un peu d'ordre et de donner une idée d'une maladie spéciale par ses symptômes et sa thérapeutique.

HISTORIQUE

Dans une série de publications, faites de 1928 à 1938, Lucy Wills et ses collaborateurs, Balfour, Metha, M.A. Cantab, B.S. Lond, décrivaient aux Indes, sous le nom d'anémie macrocytique tropicale, une anémie idiopathique différente de celles connues jusqu'alors. Cette anémie, d'abord presque uniquement vue chez les femmes enceintes, était retrouvée ensuite, bien qu'avec une fréquence moindre, chez des femmes non enceintes ainsi que chez des hommes. Seul l'enfant n'en présentait jamais, sans d'ailleurs qu'aucune explication ait pu en être donnée. A cette forme idiopathique primitive d'anémie, Lucy Wills ne tarda pas à ajouter la description de formes associées à d'autres maladies tropicales, notamment la Malaria et la Sprue. Toutes ces anémies étaient justiciables d'un traitement quasi-spécifique par un extrait spécial de levure de bière autolysée que l'auteur anglais a appelé marmite. Toutes se développaient dans la classe pauvre de Bombay dont l'alimentation était défectueuse.

Ces faits, joints aux résultats fournis par la thérapeutique élective que constituait l'administration d'extrait de levure de bière autolysée, orienta Lucy Wills vers l'hypothèse d'une anémie par carence, assimilable en tous points aux autres avitaminoses. De nom-

breux travaux expérimentaux furent alors entrepris, tant sur l'homme que sur le singe, pour déterminer d'une façon plus précise, l'étiologie de cette affection. Ils amenèrent à penser qu'il s'agissait bien d'une avitaminose, vraisemblablement due à l'absence d'un facteur hématopoïétique inconnu, présent dans le complexe vitaminique B₂.

Le mérite de Lucy Wills n'est pas seulement d'avoir découvert la maladie, mais surtout de l'avoir, avec une admirable ténacité, étudiée par tous les moyens, depuis 1926.

Les études qui ont été poursuivies ont confirmé et complété sur quelques points les données de L. Wills et de ses collaborateurs.

Nappier, qui observait à Calcutta, publia en 1936, onze cas, dont certains seulement sont sans doute des anémies de Lucy Wills, mais qui lui permit une étude d'ensemble de l'affection.

Par la suite, des cas d'anémie similaire furent publiés dans les régions tempérées par de nombreux auteurs, O'Hara et Crewal, Kern, Longcop. Plus particulièrement en Hollande, J. Groen et I. Snapper faisaient connaître en 1937, deux observations d'anémie macrocytique due « aux déficiences de l'alimentation ». La rareté des cas de ce genre, pour Groen et Snapper, ne serait que relative. Et si la maladie est plus fréquente dans les pays tropicaux, ce serait en raison des conditions de vie des indigènes de l'Inde, beaucoup moins satisfaisantes que celles des Européens.

Benhamou apportait presque en même temps une nouvelle preuve de l'existence de ces anémies par carence dans les régions tempérées. Il eut l'occasion

de voir deux cas d'anémies macrocytiques levuro-curables en Afrique du Nord.

Avec les cas de M. Paul Chevallier dont nous rapportons quelques exemples, nous quittons les carences avérées pour entrer dans les *carences frustes*.

Une malade, par exemple, aurait pu avoir une bonne alimentation normale, mais, alcoolique invétérée, elle préférerait boire que manger. Ce cas est particulièrement intéressant puisque la malade présenta une poly-névrite et une tuberculose ganglionnaire grave qui guérit par l'huile de foie de morue à hautes doses. Ce traitement n'empêcha pas le développement d'une anémie légère du type macrocytaire de Wills.

Dans d'autres cas, la carence n'est pas évidente. Sans doute on relève quelques fautes alimentaires, mais en somme, elles étaient fort banales. Et l'on en arrive ainsi, à une hypothèse, qui coïncide avec tout ce que nous savons des avitaminoses et des carences, et que nous ne développerons pas autrement dans cette thèse, que, *par une prédisposition organique encore mal connue, certains sujets font des phénomènes de carence à type anémique pour une alimentation qui permettrait à d'autres de conserver un équilibre sanguin normal.*



ÉTIOLOGIE

Fréquence.

Il serait prématuré d'essayer de fixer une fréquence. Tout ce qu'actuellement on peut dire, c'est que la maladie ne semble pas rare. Lorsque nous suivions la consultation de M. Paul Chevallier à l'Hôpital Cochin, nous en avons vu plusieurs cas.

Sexe et Age.

La maladie fut d'abord étudiée chez la femme enceinte. Rapidement Lucy Wills s'aperçut que, si la grossesse en exagère les symptômes, l'affection ne lui est pas spéciale et même préexiste à la grossesse. On la rencontre chez les hommes aussi bien que chez les femmes de tous âges. Elle apparaît cependant essentiellement comme une maladie de l'âge adulte, des adultes jeunes. Les enfants y échapperaient. Bien qu'elle l'ait recherchée chez eux, Lucy Wills ne l'a jamais trouvée ; elle s'en étonne et ne trouve de ce fait aucune explication basée sur des faits évidents et précis. Nous ne croyons pas que depuis les premiers travaux de Lucy Wills aucun cas ait été publié qui concerne un enfant. Mais il est évident que l'enquête doit continuer.

Pays.

a) L'anémie fut d'abord décrite dans les pays tropicaux, aux Indes par Lucy Wills, puis par Napier. C'était l'anémie tropicale et ce nom fut fort malheureux. Sans doute dans la définition de cette anémie rentrait cette notion qu'elle était primitive, idiopathique, et ne dépendait d'aucune des maladies infectieuses anémiantes si fréquentes dans ces pays, comme le paludisme, le Kala-Azar, le parasitisme intestinal, etc... Mais pas plus dans les pays chauds que dans les pays tempérés, il n'existe une seule anémie idiopathique, et l'on a l'impression que les auteurs qui ont décrit l'anémie tropicale ont fait entrer dans son cadre des anémies différentes, dont l'anémie qui nous occupe.

b) Très vite d'ailleurs, il fut démontré que l'anémie en question n'est pas spéciale aux tropiques. Des cas similaires à ceux de Lucy Wills furent publiés par de nombreux auteurs : O'Hara et Crewal, Kern, Longcop, J. Groen et I. Snapper, en Hollande, Benhamou en Afrique du Nord.

Nous rapportons ici des cas observés à Paris chez des malades qui n'ont jamais quitté la France.

Il est cependant possible, mais non encore démontré, que la maladie soit plus fréquente ou plus grave dans les pays tropicaux, et que le climat intervienne indirectement dans son apparition, soit qu'il accroisse le besoin normal de l'organisme en principes vitaminiques, soit qu'il ait un terrain propice en agissant sur les individus qu'il déprime, soit enfin qu'il favorise les parasitoses parfois associées, facteur de moindre résistance.

L'absence d'infection et d'intoxication.

Bien que, comme nous le montrerons d'après un cas de M. Paul Chevallier, certaines intoxications, en la circonstance l'alcoolisme, paraissent favoriser la maladie, une telle étiologie ne peut être invoquée dans la plupart des cas.

Tout ce que nous allons dire plus loin rapproche la maladie du groupe béribéri ; mais elle ne lui est en rien superposable : ni sa distribution géographique de prédilection, ni ses symptômes ne permettent de confondre les deux affections.

Quelle que soit la fréquence des anémies du type Lucy Wills secondaires à des infections, ou qui les accompagnent, il n'en reste pas moins qu'elle est la plus typique chez des sujets qui ne sont entachés d'aucune tare spéciale.

Les conditions sociales.

Dès sa découverte, l'anémie de Lucy Wills apparaît comme une maladie des classes pauvres. C'est dans le prolétariat de l'Inde qu'elle fut d'abord remarquée.

Les auteurs qui la reconnurent dans d'autres pays insistent sur les conditions défectueuses de vie de leurs malades.

Cependant, il ne conviendrait pas d'exagérer la prédisposition sociale. Les cas de M. Paul Chevallier que nous rapportons ont été observés chez des sujets dont le standard de vie était suffisant et même bon. Comme le rachitisme et tant d'autres maladies de carence, l'anémie de Lucy Wills atteint particulièrement les classes pauvres, mais peut aussi se voir dans les milieux aisés.

L'origine alimentaire.

Dès ses premiers travaux, Lucy Wills s'aperçut que chaque fois il était facile de mettre en évidence l'influence importante du mode d'alimentation des malades. L'anémie se développait surtout chez des sujets se nourrissant d'une manière insuffisante ou défectueuse, la base du régime étant essentiellement constituée de farineux, à l'exclusion de viande et de légumes verts. La majorité des observations de Lucy Wills se rapporte à des indigènes pauvres de Bombay, dont l'alimentation était faite de maïs, de légumes secs, de banane, réalisant ainsi une carence presque complète en vitamines du complexe B.

Ainsi, le rôle de la déficience du régime dans la production des anémies, déjà signalé par de nombreux auteurs, Elder, Minot, Aron, Cornull, Castle, se retrouvait une fois de plus. Mais, alors que la plupart des cas d'anémie par insuffisance nutritive étaient des anémies microcytiques hypochromes attribuées avant tout à la déficience en fer, la description de L. Wills et Balfour faisait connaître une anémie nouvelle, pour laquelle la carence en une vitamine encore inconnue aujourd'hui jouait le même rôle que le fer dans la production de la chlorose.

L'origine carentielle, et d'une carence du type B (B2), fut confirmée par tous les observateurs dont les travaux de L. Wills avaient attiré l'attention.

Parmi les malades observés par Nappier à Calcutta (1936), quatre étaient de pauvres gens dont l'insuffisance de ressources éliminait de leur consommation la viande, les légumes verts et les fruits.

Chez les deux malades de Groen et Snapper, en Hollande (1937), une étiologie alimentaire était en cause. Dans le premier cas, il s'agissait d'une femme

qui avait émigré avec son mari dans les forêts du Vénézuéla. Elle se nourrissait principalement de féculents, de lait concentré sucré, de riz et de pain. Elle ne mangeait ni viande ni œufs, et seulement occasionnellement une orange ou une banane. Au bout de deux ans, elle se rendit dans une région de l'Inde très éloignée de tout établissement blanc. Le régime demeura ce qu'il était : riz, pain, féculents, avec rarement addition de lait frais, viande ou volaille. Quelques mois après son arrivée aux Indes, des troubles sérieux commencèrent à se manifester, et la malade regagna la Hollande.

La seconde observation concerne une jeune fille de 14 ans dont la famille, qui ne disposait que de revenus insuffisants, vivait de pain, huile, margarine, sucre, avec, 3 ou 4 fois par semaine, des légumes et des pommes de terre. Après une année d'une telle alimentation, tous étaient si faibles qu'ils abandonnèrent ce régime. Mais la jeune malade, qui n'avait jamais aimé la viande, continua pendant une année encore à se nourrir comme auparavant. Le menu de chaque repas était exclusivement composé de pommes de terre, un œuf, un petit pain, un demi-verre de lait, une banane et un biscuit. Environ 3 ou 4 fois par semaine, elle mangeait des légumes, une pomme ou une orange.

Les malades de Benhamou, à Alger, étaient des malades pauvres à régime alimentaire déficient. Comme pour les cas de Groen et Snapper, il s'agissait d'anémies par avitaminose du groupe B.



ÉTUDE EXPÉRIMENTALE ET PATHOGÉNIE

A. — Découverte et preuve d'une avitaminose B2

1° Reproduction expérimentale de la maladie.

Lucy Wills avec Bilimoria d'abord, A. Stewart ensuite, réalisa sur le singe rhesus, une série d'expériences des plus intéressantes, pour essayer de préciser l'étiologie de l'anémie macrocytique tropicale.

Des singes impubères pourvus de leur seconde dentition, furent isolés par cages et nourris d'aliments déterminés. quelques semaines avant la mise en train expérimentale. Ceci pour étudier leur comportement préalable et éliminer ceux qui n'étaient pas bien portants.

Le régime utilisé était calqué sur celui des classes musulmanes pauvres de Bombay, plus souvent touchées par l'anémie tropicale que les autres classes sociales de la ville. Régime extrêmement pauvre en protéines, en particulier exempt de toute protéine animale. Teneur à peu près normale en vitamines A, C, D, mais carence presque complète en complexe B, obtenue par la restriction des céréales, l'absence totale de viande, de foie ou de levure de bière. Réduction importante des chlorures autres que le chlorure de sodium. Huile de foie de morue et légumes verts

en quantité suffisante pour prévenir le rachitisme et le scorbut.

A quelques exceptions près, les animaux en expérience n'eurent pas d'infections intercurrentes. Quand des signes de déficience en fer se manifestaient, il était adjoint du fer au régime. Une ration de 70 gr. de riz, 80 gr. de pain, 17 gr. de margarine, était suffisante pour satisfaire l'appétit et permettre des investigations.

Deux singes, utilisés comme témoins, recevaient le même régime complété par 5 gr. d'extrait de levure « marmite » par jour, chiffre supérieur au chiffre de base nécessaire.

Tout d'abord en bonne santé, au fur et à mesure que se développait l'anémie, les animaux maigrissaient, devenaient inactifs, perdaient les poils de la queue. Ils perdaient enfin l'appétit et refusaient toute nourriture. A une période avancée, des œdèmes d'importance variable venaient, comme chez l'homme, compléter le tableau clinique. Ces œdèmes paraissaient d'ailleurs plus en apport avec l'avitaminose B₁ qu'avec l'anémie elle-même. L'addition au régime d'une faible quantité de levure de bière sèche les fit régresser sans améliorer parallèlement l'anémie. C'est pour cette raison sans doute que les œdèmes sont plus fréquents dans les anémies macrocytiques tropicales vues à Madras, où les carences en vitamine B₁ sont plus souvent rencontrées.

La durée de l'évolution était variable, s'étalant de trois à neuf mois.

L'anémie est à la fois macrocytique et mégaloblastique, les mégalo blastes étant constamment retrouvés, tant à la phase d'anémie intense qu'à la période terminale, chez le singe aussi bien que chez l'homme.

La valeur globulaire s'élève au fur et à mesure que l'anémie devient plus sévère. L'anisocytose reste moindre que celle de l'anémie pernicieuse du singe, chose également vraie pour le cas humain.

La chute des leucocytes suit celle des hématies. Un chiffre des globules blancs à 4.000 n'est pas rare.

Dans tous les cas, absence complète d'hyperbilirubinémie, réaction de Van den Bergh toujours négative.

Anatomie pathologique. — Fait le plus frappant à l'autopsie, la disparition presque complète des tissus adipeux de l'organisme. La moelle osseuse des os longs est rouge, gélatineuse, hyperplasiée. Au microscope, réaction mégaloblastique et présence de nombreuses cellules primitives, pâles et grosses, avec un grand noyau de forme variable. Ces cellules énormes, parfois en mitose, constituent le trait le plus frappant des préparations. Foie et rate microscopiquement normaux, avec sur les coupes histologiques dépôts d'hémosidérine dans les cellules.

Le système hématopoïétique du singe réagit donc remarquablement aux régimes alimentaires déficients en complexe vitaminique B. L'anémie ainsi produite est macrocytique et hyperchrome, analogue à l'anémie tropicale de l'homme. Le seul point à discuter serait la différence d'aspect de la moelle osseuse dans les deux cas. Au cours de la maladie humaine, malgré la présence de mégaloblastes dans le sang, il n'y a pour ainsi dire pas de réaction mégaloblastique dans la moelle. Chez le singe, par contre, la mégaloblastose médullaire relativement importante rappelle beaucoup l'anémie pernicieuse de Biermer. D'autre part, les grandes cellules embryonnaires pâles dont il a été parlé plus haut n'ont jamais été vues chez

l'homme. Elles furent surtout nombreuses dans la moelle d'un singe, lors d'une crise terminale avec abondantes hématies nucléées dans le courant sanguin. L. Wills les considère comme étant des cellules souches, sans qu'il soit possible de déterminer si elles appartiennent à la lignée rouge ou à la lignée blanche (hémohistioblastes de Ferrata).

2° La question des Bartonelloses.

Une réserve est à faire sur l'éventualité d'une infection à *Bartonella*. L'anémie macrocytique hyperchrome a été reproduite chez des rats par l'institution d'un régime alimentaire déficient. Elle était alors accompagnée de *Bartonella* dans le sang circulant, et les animaux qui survécurent guérissent de leur anémie sans aucun traitement spécifique, par la seule reprise d'une alimentation normale (L. Wills et Mehta).

Milner et Rhoads réussirent à créer une anémie macrocytique chez le chien, par le même procédé que L. Wills. L'anémie du chien fut traitée et guérie par injections d'extraits de foie. Les chiens, cependant, étaient infestés de *Bartonella canis* ; il en fut de même pour le porc.

Les auteurs anglais recherchèrent si des organismes similaires existaient, tant chez le chien que chez l'homme, après régime carencé en facteurs du complexe B. Les résultats furent négatifs, de sorte que les rapports entre les Bartonelloses et l'anémie macrocytique tropicale restent encore à déterminer. On n'observe en effet jamais de *bartonella* chez les animaux non splénectomisés soumis aux expériences, même après injection de sang d'animaux infectés. Et surtout, particularité intéressante, les sujets malades

peuvent très bien guérir de leur anémie avec disparition des Bartonella du sang, par la seule adjonction de viande maigre au régime.

3° Démonstration de la carence en vitamines du groupe B.

Dans les cas typiques, le chiffre des globules rouges passait de 5.400.000 à 1.670.000 après quelques mois de mise au régime expérimental. L'extrait de levure de bière, dit marmite, était alors administré à raison de 20 gr. par jour, pendant 5 jours, à dose moindre ensuite. Une crise réticulocytaire intense se produisait dès le cinquième jour, et avant le vingtième jour, le nombre des hématies montait à 2.500.000. Cette réponse est du même ordre que celle obtenue chez l'homme.

Sur d'autres singes en anémie expérimentale, L. Wills et Bilimoria avaient déjà observé une amélioration semblable par l'extrait hépatique buvable.

Poussant plus loin leurs investigations, L. Wills et ses collaborateurs essayèrent de déterminer, d'une façon plus précise, le facteur hématopoïétique en cause dans l'anémie macrocytique alimentaire.

Dans une nouvelle série d'expériences, deux groupes de singes furent utilisés. L'un fut soumis au régime anémiant, dépourvu de tout élément du complexe B, avec addition au contraire de quantités importantes de vitamines A, C, D. L'autre reçut au contraire des aliments riches en facteur B, privés du principe A, C, D. Les animaux du premier groupe présentèrent une anémie macrocytique, ceux du second continuèrent à se bien porter.

Les singes anémiés ne guérissent jamais par administration de vitamines A, C ou D. Une amélioration

remarquable était toujours obtenue en 5 ou 10 jours avec l'extrait de levure de bière autolysée.

Reprises avec des rats, les expériences ne furent pas moins concluantes. Réserve faite de la Bartonellose constamment associée, l'anémie macrocytique était obtenue par le même procédé que pour le singe. Les vitamines A, C, D restaient sans effet. Une dose de 0,2 gr. de marmite dans la ration journalière se montra suffisante pour amener la guérison de l'anémie, aussi bien que de la Bartonellose coexistante.

4° Démonstration du rôle pathogène de la carence en vitamine B₂.

Le rôle de l'avitaminose B dans la production de l'anémie macrocytique étant ainsi établi, il restait à déterminer laquelle des deux vitamines B₁ ou B₂ devait être incriminée. Dans ce but, au régime anémiant de plusieurs singes fut ajoutée une quantité suffisante de vitamine B₁ seule. L'anémie se développa aussi bien qu'en l'absence de ce principe. De plus, le facteur B₁ administré à des animaux préalablement anémiés n'amena point la guérison. Tout au plus les œdèmes, quand ils existaient, disparaissaient par cette thérapeutique. Cette constatation explique le fait que les œdèmes soient plus fréquemment vus dans les anémies observées à Madras, où le béribéri sévit dans tous les districts.

5° Démonstration que le principe curatif de l'anémie macrocytaire de Lucy Wills n'est pas le facteur intrinsèque de Castle.

Lorsque le principe hépatique fut isolé à l'état pur par Dakin et West sous le nom d'anahémine, L.

Wills, W. A. Camb, M. B. Lond, P. W. Clutterbuck et Barbara D. F. Evans entreprirent d'autres recherches expérimentales sur le singe pour préciser encore la nature du facteur en cause dans l'anémie tropicale.

Les mêmes méthodes que précédemment furent utilisées.

L'anahémine, active dans le traitement de l'anémie pernicieuse, servit à traiter l'anémie macrocytique alimentaire des singes. Les animaux, rendus anémiques par le régime déficient habituel, reçurent 100 mgr. chacun d'anahémine par jour pendant dix jours. Il n'y eut aucune réaction réticulocytaire et le nombre des globules rouges resta stationnaire ou même diminua. Après un intervalle libre sans traitement de six jours, pendant lequel l'état des singes demeura inchangé, il fut institué un traitement par un extrait hépatique total qui sert couramment à traiter la maladie de Biermer. Les singes firent alors une crise réticulocytaire typique et le chiffre des hématies monta. L'extrait hépatique brut, ainsi d'ailleurs que l'anahémine, avaient été donnés par voie parentérale.

Ceci prouvait que l'anémie alimentaire du singe n'est pas imputable à l'absence du principe hépatique, et qu'en définitive, la carence dans le régime ne porte pas sur le facteur extrinsèque de Castle.

Les résultats chez l'homme confirmèrent les conclusions des recherches expérimentales.

Les auteurs anglais prirent des malades des deux sexes, ayant une anémie macrocytique typique, c'est-à-dire une langue normale, de l'acide chlorhydrique libre dans la sécrétion gastrique, une bilirubinémie normale et pas de signes nerveux. Les produits employés furent administrés par voie parentérale. La

première préparation utilisée fut l'anahémine à cause de son action reconnue dans l'anémie perniciose. Les résultats furent les suivants : pas d'amélioration clinique, pas de crise réticulocytaire, pas d'accroissement appréciable du nombre des globules rouges. Même, dans un cas, le chiffre des hématies tomba au cours des dix jours de traitement et dans un autre, le malade mourut de défaillance cardiaque le trentième jour. Un cas (N° 25) présenta une faible réponse à la dose de 2 cc. d'anahémine par jour pendant dix jours, mais l'amélioration ne se poursuivit pas les jours suivants, malgré l'addition de levure de bière au régime.

Ainsi, traitée par les extraits hépatiques purifiés, l'« anémie macrocytique tropicale » réagissait d'une façon identique à celle de l'anémie macrocytique nutritive du singe. Le principe hématopoïétique de l'anémie perniciose était inactif à l'état pur, tant chez l'animal que chez l'homme.

L. Wills et ses collaborateurs concluent qu'il est peu probable que l'anémie tropicale soit due à l'absence dans l'économie de ce principe hépatique. Et en dernière analyse, la maladie de l'homme, aussi bien que celle du singe, relève de la carence dans le régime alimentaire, d'un facteur hématopoïétique inconnu, différent du facteur extrinsèque de Castle.

Ainsi l'anémie macrocytique, dite, à tort, tropicale, est, en l'état actuel de nos connaissances, étiologiquement et pathogéniquement bien distincte de la maladie de Biermer. Elle apparaît comme une entité morbide, sans rapports, apparemment tout au moins, avec le principe hématopoïétique hépatique.

Au contraire, un régime riche en vitamine B₂, c'est-à-dire un régime carencé auquel était ajouté une

quantité convenable de levure de bière autolysée (marmite), guérit de façon constante les animaux anémiés.

Ainsi était démontrée que la maladie est essentiellement ou exclusivement une B₂ avitaminose.

6° Des travaux, actuellement en cours, tendraient à rapprocher le facteur antimacrocytaire de la vitamine B₆, obtenue par fractionnement à partir de la vitamine B₂.

B. — Mécanisme de l'anémie

1° Essai d'assimilation du facteur B₂ antianémique au facteur extrinsèque de Castle.

Il est une théorie qui connaît un immense succès pour expliquer l'anémie pernicieuse : celle de Castle. Elle est, dit notre maître M. Paul Chevallier, quelque peu hasardeuse, mais a été suggérée par un grand nombre de travaux du plus vif intérêt.

D'après Castle, l'anémie pernicieuse serait due à l'absence d'un principe hématopoïétique hépatique, résultant de l'action d'un *facteur extrinsèque* présent dans l'alimentation, sur un *facteur intrinsèque* inclus dans le suc gastrique.

Dans l'anémie macrocytique de Lucy Wills, le facteur intrinsèque existe ; l'estomac n'est pas atrophié et le suc gastrique est normal.

De nombreux travaux démontrèrent que la levure de bière était riche en facteurs extrinsèques. A vrai dire, ces travaux furent surtout cliniques : la levure de bière autolysée, du même type que les extraits dont se servait Lucy Wills, s'avérait active dans le

traitement d'anémies de Biermer authentiques, lorsqu'elle était donnée à fortes doses, soit après incubation dans un suc gastrique normal (Strauss et Castle, 1932, Groen, 1935), soit même, à doses massives, sans aucune préparation (Goodall, Ungley et James). (Goldhamer et Isaacs ont trouvé une certaine quantité de facteurs intrinsèques de Castle dans des cas d'anémie pernicieuse.)

Après ces recherches, les auteurs, tant L. Wills que Groen, Castle, Minot, admirent alors que l'anémie macrocytique tropicale était due à l'absence du facteur extrinsèque.

En conséquence, le principe hématopoïétique extrinsèque de Castle fut assimilé à l'un des éléments du complexe vitaminique B₂. Chez le sujet normal, le foie a un double rôle : d'une part, il contribue peut-être à fabriquer, en tout cas il emmagasine le produit hématopoïétique essentiel ; d'autre part, il emmagasine le facteur extrinsèque de Castle. Ce facteur extrinsèque, normalement présent dans l'alimentation, existe en quantité plus considérable ou sous une forme plus active dans les extraits de levure et le germe de blé : c'est le complexe vitamine B₂.

Les anémies par carence alimentaire, par avitaminose B₂, furent considérées comme des manifestations particulières de la déficience du principe extrinsèque de Castle.

On aboutit ainsi à un schéma qui rapprochait l'anémie macrocytique de Lucy Wills de l'anémie pernicieuse de Biermer. Dans un cas comme dans l'autre, la cause première était la non-formation du principe hématopoïétique hépatique.

Mais le mécanisme était inverse dans les deux anémies.

Dans la maladie de Biermer, le manque de principe hépatique serait dû à l'absence de facteur intrinsèque par atteinte de la muqueuse gastrique.

Dans l'anémie d'origine alimentaire de Lucy Wills, ce serait le facteur extrinsèque qui ferait défaut.

2° Les raisons de la guérison possible de l'anémie de Lucy Wills par les extraits complexes de foie.

Un fait semble définitivement établi : la non-guérison de l'anémie macrocytique levuro-curable par l'extrait extrêmement purifié de foie qui ne contient plus guère que le produit anti-anémique qui fait merveille dans la maladie de Biermer.

Un autre fait était connu : l'anémie de Lucy Wills fut guérie par de très hautes doses d'un extrait moins purifié de foie, d'un de ces extraits, d'ailleurs excellents, mais curatif seulement en quantité élevée, qui est d'usage courant dans la maladie de Biermer.

Dès le début de ses recherches, L. Wills traita les anémies qu'elle eut l'occasion d'observer, tantôt par le foie, tantôt par un extrait de levure de bière autolysée appelé « marmite ». Dans les cas traités par l'extrait hépatique, la réponse ressemblait exactement à celle obtenue dans l'anémie pernicieuse véritable ou maladie de Biermer. L'auteur donnait, au début de ses recherches, une dose d'extrait hépatique total équivalent à 250 gr. de foie cru par jour. Certains cas, non compliqués de grossesse, guérissaient vite. En période de gestation, la réponse était plus lente. Dans une certaine mesure, L. Wills pense que la dose d'extrait administré alors était insuffisante. Ultérieurement, elle n'eut plus d'échecs en employant des doses massives d'extrait hépatique, représentant 500 ou 600 grammes de foie frais par jour.

Le problème se posait ainsi :

Dans les extraits semi-purifiés de foie (type hépatrol, campolon, crudoe, etc.), semblent exister deux principes curateurs, l'un antibiermérien, l'autre antimacrocytaire. L'hypothèse est-elle exacte et peut-on séparer les deux produits ?

Par fractionnement d'un bon extrait de foie, Lucy Wills et ses collaborateurs ont en effet isolé deux principes. L'un est soluble dans le sulfate d'ammoniaque à saturation, l'autre est insoluble dans la même solution. Les deux fractions ont été essayées à la fois sur l'homme et sur le singe.

Donnée par voie parentérale, la fraction insoluble d'extrait de foie, qui contient la majeure partie de l'anahémine présente dans l'extrait hépatique, agit remarquablement sur l'anémie pernicieuse biermérienne de l'homme. Elle se montra par contre inactive dans le traitement de l'anémie macrocytique du singe.

Ces mêmes singes réagirent ultérieurement à l'administration parentérale de la fraction soluble.

Ainsi est démontrée dans les extraits de foie couramment employés l'existence de deux facteurs : l'un probablement antibiermérien, l'autre antimacrocytaire. Ce dernier semble en quantité modérée, ce qui explique la nécessité, lorsqu'on soigne une anémie macrocytaire, de Lucy Wills, par les extraits communs de foie, d'en donner de grandes quantités.

3° Découverte de la même « fraction soluble » antimacrocytaire dans la levure.

De la levure, Lucy Wills et ses collaborateurs ont obtenu, par le même procédé, deux fractions distinctes, l'une soluble, l'autre insoluble dans le sulfate

d'ammoniaque à saturation. Ces nouveaux facteurs furent utilisés seulement chez le singe. Donné par voie buccale, le facteur insoluble qu'on peut supposer contenir une substance comparable à l'anahémie, se montra inefficace dans l'anémie du singe. Il sera intéressant qu'il soit essayé dans l'anémie de Biermer. Le facteur soluble amena la guérison au même titre que la marmite (extrait brut de levure) elle-même. Il est à remarquer que ce facteur soluble était inactif par la voie parentérale, mais que, lorsque les singes en avaient été injectés, l'anahémine administrée ensuite à la dose de 200 mgr. par jour pendant dix jours produisit une réaction réticulocytaire typique.

Ainsi le facteur curatif de l'anémie macrocytique tropicale existe à la fois dans la fraction soluble de l'extrait de foie commun et dans celle de l'extrait de levure de bière. On s'explique ainsi, dans une certaine mesure, que cette anémie soit aussi bien curable par le foie à hautes doses que par la levure.

ÉTUDE ANATOMIQUE ET BIOLOGIQUE

Anatomie pathologique

1° LE SANG

1. Globules rouges.

Le nombre des globules rouges est très variable. Dans les formes graves, étudiées d'abord par Lucy Wills, il était souvent inférieur à 1.000.000, rarement supérieur à 3.000.000 ; en général, il variait de 1.000.000 à 2.500.000. Dans les formes atténuées que M. Paul Chevallier a observées à Paris, la déglobulisation est souvent moins forte et même légère.

Le taux de l'hémoglobine est abaissé, mais moins que le nombre des globules rouges.

En sorte que *la valeur globulaire* est supérieure à l'unité. La maladie est donc une *anémie hyperchrome*. Mais l'hyperchromie est *modérée*. Lucy Wills donne comme valeur habituelle 1,30. Dans les formes atténuées, la valeur est souvent voisine de 1,10.

La taille des globules rouges est un des caractères principaux de la maladie. La *macrocytose* est nette. Le diamètre des globules rouges dépasse franchement $7\ \mu\ 20$, atteignant par valeurs intermédiaires $7\ \mu\ 80$ et $8\ \mu$. La courbe de Price-Jones s'étale ainsi sur la

droite. L'anisocytose est le plus souvent nette dans les formes graves, modérée dans les formes légères ; sa modération est un signe important. Il existe un certain degré de poïkilocytose.

La réticulose est très faible, le taux des réticulocytes demeurant ordinairement inférieur à 1 %.

Dans les formes sévères, on trouve dans le sang des globules rouges nucléés. Ce ne sont pas des normoblastes, mais des mégaloblastes, non pas au sens des mégaloblastes biermériens, mais au sens des mégaloblastes normaux de la moelle osseuse.

2. Globules blancs.

Comme dans toutes les anémies idiopathiques, le nombre des globules blancs est en général augmenté, au moins dans les formes graves. Le nombre absolu et le pourcentage des polynucléaires neutrophiles sont diminués. La formule d'Arneth est déviée à droite.

Les cellules mononucléées sont, dans la formule, notablement augmentées. Il y a lymphocytose. Le rapport polynucléaires/lymphocytes est inversé.

3. Plaquettes.

Les plaquettes sont normales.

En résumé, anémie macrocytique modérément hyperchrome, sans autre particularité.

2° LA MOELLE OSSEUSE

Chez des singes carencés en vitamine B₁₂, Lucy Wills et ses collaborateurs ont souvent trouvé une

moelle osseuse très voisine de celle de la maladie plasiée. Il y avait une intense réaction mégalo-blastique de Biermer. La moelle était rouge, gélatineuse, hypertrophiée.

Cependant, on trouvait en outre de grandes cellules à protoplasma basophile pâle, à grand noyau de forme variable ; parfois ces cellules dominaient sur les préparations. Il semble qu'il s'agissait de cellules primordiales, assimilables aux hémohistioblastes de Ferrata.

Chez l'homme, au contraire, malgré la présence de mégalo-blastes dans le sang, il n'y a pour ainsi dire pas de réaction mégalo-blastique de la moelle. Celle-ci est pauvre et sans grandes particularités. Dans les cas atténués, la moelle se présente comme normale.

3° AUTRES ORGANES

Ces autres organes sont normaux. Le foie et la rate, quasi non altérés, présentent, sur coupe, des dépôts d'hémossidérine ; il s'agit peut-être d'un phénomène organique.

Biologie

1° LE SANG

a) *Epreuves des syndromes hémorragiques.*

Les épreuves des syndromes hémorragiques sont normales. Il n'y a ni retard de la coagulation, ni irré-

tractilité du caillot, ni allongement du temps de saignement, ni signe du lacet positif.

b) *Pigments hémoglobiniques et biliaires.*

La bilirubine du sérum est inchangée et la réaction de Van den Bergh régulièrement négative.

Il n'existe pas d'hémoglobine libre.

Le sérum est de couleur normale.

2° LES URINES

Dans les cas sérieux, les urines peuvent contenir une faible quantité d'albumine. Il n'y a ni urobiline ni urobilinogène en excès.

En résumé : l'anémie n'est ni hémolytique ni hémorragique.

ÉTUDE CLINIQUE

Symptômes cliniques

Les malades ont, suivant la gravité de leur maladie, l'aspect de grands ou de petits anémiques.

Le syndrome anémique pur.

La *pâleur* de la face s'accompagne de décoloration plus ou moins marquée des muqueuses.

La *fatigue* peut aller jusqu'à une véritable asthénie.

La *dyspnée* est presque constante dans les cas graves et elle gêne beaucoup les malades.

Le syndrome cardio-vasculaire.

Le pouls tend à s'accélérer et la tension à baisser. Dans les cas sérieux, le pouls est rapide et faible.

Des souffles anémiques s'entendent fréquemment, et même, dans les cas graves, l'assourdissement des bruits du cœur annonce la défaillance cardiaque menaçante.

Le syndrome spléno-hépto-adénopathique.

Le foie est normal ou un peu augmenté de volume.

La rate ne grossit pas.

Il n'existe pas d'adénopathies.

Le syndrome digestif.

L'appétit diminue. Dans les cas sévères, l'anorexie est presque complète. Souvent, dans les formes graves, et surtout chez les femmes enceintes, apparaissent des vomissements importants et une diarrhée qui épuise les malades.

En dépit de ces signes digestifs :

— *la langue reste normalement papillée ;*

— *le suc gastrique contient en quantité sensiblement normale de l'acide chlorhydrique et de la pepsine ;*

— *la muqueuse de l'estomac est normale* (Paul Chevallier et F. Moutier).

Le syndrome œdémateux.

Nuls dans les formes légères, les œdèmes sont inconstants dans les cas graves. Parfois ils envahissent la face et les extrémités.

Le syndrome nerveux.

Il n'en existe pas (à part la dépression).

Le syndrome général.

Dans les cas légers, la température reste normale. Dans les cas graves, elle est variable, tantôt nulle ou modérée, quelquefois relativement élevée ; les extrémités se refroidissent.

Evolution

L'évolution est traînante.

Il n'y a pas d'irrégularités, nulles alternatives de

périodes d'aggravation et de rémissions spontanées.

Dans les cas graves et non traités, la mort peut survenir, mais elle est rare. Elle se fait alors par défaillance myocardique. Traitée, la maladie évolue vers la guérison qui arrive en quelques mois. Cette guérison n'est solide que si le régime alimentaire est bon.

Les cas légers traînent souvent des années et semblent pouvoir évoluer quasi toute la vie, si la maladie n'est pas reconnue et traitée. Des guérisons spontanées peuvent cependant survenir si les conditions d'hygiène et d'alimentation s'améliorent.

Formes cliniques du type pur

1° Forme des femmes enceintes.

C'est l'anémie tropicale des femmes enceintes qui a été le point de départ des travaux de Lucy Wills. Voici sa première description Il s'agit généralement de malades pâles, souffrant d'une asthénie croissante, perdant presque complètement l'appétit. Souvent, chez les femmes, des vomissements importants ou une diarrhée sévère viennent encore hâter l'amaigrissement. La dyspnée presque constante gêne beaucoup les malades, dont le pouls est rapide et faible. Des œdèmes plus ou moins marqués envahissent parfois la face et les extrémités toujours hypothermiques. La température est variable, tantôt nulle ou modérée, quelquefois assez élevée. Des souffles anémiques s'entendent ; dans les cas graves, les bruits du cœur s'assourdissent.

Néanmoins, la langue demeure normalement papillée, la rate ne grossit pas, le foie peut être augmenté de volume, sans être autrement modifié. Il n'y a

aucune adénopathie et les hémorragies font défaut. Jamais ne se manifestent des signes nerveux, tout au plus un certain degré de dépression accable quelque peu les malades.

On trouve ordinairement que la sécrétion gastrique est conservée, avec présence d'acide chlorhydrique libre dans l'estomac, soit initialement, soit après repas d'épreuve. La quantité de suc gastrique n'est que faiblement diminuée.

Hématologiquement, le tableau est celui d'une anémie macrocytique hyperchrome plus ou moins grave, avec bilirubinémie normale. Le chiffre des hématies varie de 1.000.000 à 2.500.000, souvent inférieur à 1.000.000, rarement supérieur à 3.000.000. Le caractère essentiel est une macrocytose nette, avec hyperchromie modérée, la valeur globulaire est de l'ordre de 1,30. Le sang contient des globules rouges nucléés, du type mégalo blastes. Les leucocytes sont habituellement augmentés et il y a inversion du rapport polynucléaires sur lymphocytes...

L'évolution est progressive, sans rémissions ni aggravations subites. La guérison est de règle; cependant la mort n'est pas exceptionnelle. Même, la mortalité des femmes en couches est relativement importante.

L'accouchement, dans la grande majorité des cas, amène une amélioration frappante, et permet parfois la guérison sans aucun traitement. En règle, la maladie reprend son cours et l'anémie se poursuit.

2° Formes sévères des femmes non gravides et des hommes.

Des observations ultérieures conduisirent l'auteur

anglais à ajouter à sa description la forme rencontrée chez des femmes non gravides. Elle serait moins grave et notablement moins fréquente que l'autre, le tableau clinique et hématologique restant le même d'ailleurs.

La mort est presque nulle pour les femmes non enceintes.

L'anémie de l'homme est assimilable en tous points à celle de la femme non gravide.

3° Formes atténuées.

Si la maladie a été si longtemps méconnue en France, dit M. Paul Chevallier, c'est parce qu'elle se présente presque exclusivement sous une forme atténuée. Tous les symptômes sont minimes. Aucun souffle cardiaque. Les malades se plaignent de fatigue sans cause et l'examen du sang montre une anémie légère avec hyperchromie modérée et macrocytose.

Pour notre Maître, cette forme semble assez fréquente.

Les malades traînent leur langueur sans subir d'améliorations notables ni d'aggravations nettes. Ils prennent les médicaments les plus variés pour essayer de se fortifier jusqu'au moment où la thérapeutique par la levure de bière les ressuscite.

4° Formes suivant les symptômes.

Formes avec œdèmes. — Nous avons vu qu'elles étaient considérées comme dues à une association de carence. Ce sont toujours des formes graves, et d'autant plus graves que les œdèmes sont plus accusés. Ils occupent les membres inférieurs et la face. Ils ne s'accompagnent d'aucun symptôme rénal.

Formes sans hyperchromie ni macrocytose. — Dans les cas de Napier, une anémie pouvait difficilement être qualifiée de macrocytique hyperchrome, les cellules ayant un diamètre voisin de la normale et un indice colorimétrique très près de l'unité. Une dernière enfin présentait une valeur globulaire pratiquement normale. Ces deux cas furent également guéris par la levure de bière autolysée. Cette particularité s'explique, pour Napier, par le fait que dans la catégorie d'ouvriers à laquelle appartenaient les malades, l'index volumétrique et l'index colorimétrique sont bien au-dessous des chiffres normaux, en dehors de toute hémopathie surajoutée. Ces cas restent douteux.

Formes cliniques avec symptômes inhabituels

Lorsqu'on lit les observations des auteurs, il ne saurait faire de doute que certains ont élargi exagérément le cadre de l'anémie de Lucy Wills.

Doivent être, de l'avis de M. Paul Chevallier :

a) Certains cas qui sont presque certainement des maladies de Biermer ;

b) Des cas d'anémie macrocytique avec subictère hémolytique et syndrome hémorragique, que nous retrouverons au diagnostic avec l'anémie maligne intermédiaire.

Formes avec syndrome hémolytique.

Les cas de Napier avec urobilinurie, hyperbilirubinémie et réticulose sont douteux. Bien que Lucy Wills ait tendance à les admettre et à considérer le syndrome hémolytique comme surajouté, de nouvelles recherches sont nécessaires.

La description de Napier est la suivante : Il s'agissait de malades des deux sexes, de vingt-cinq à trente ans, se plaignant de faiblesse, de lassitude, sans grand amaigrissement. La température était normale ou subfébrile, parfois élevée, la respiration courte, les téguments normaux. Quelquefois, un peu de rougeur et de sécheresse de la langue qui demeurait bien papillée. Certains se plaignaient de dyspepsie. La diarrhée n'était pas constante. Quand elle existait, jamais les selles ne pouvaient rappeler celles de la sprue. Il n'était noté aucun signe particulier de carence. Les signes nerveux étaient absents, les réflexes normaux. Chez quatre hommes, augmentation considérable du volume de la rate, sans malaria ou Kala-Azar décelables. Chez les femmes, il n'y avait pas de splénomégalie.

L'examen hématologique donnait une image sanguine semblable à celle de l'anémie tropicale, avec les particularités suivantes :

— La réticulose initiale augmentée, atteignant un taux supérieur à la normale dans plus de la moitié des cas. Dans les formes avec splénomégalie, les réticulocytes et les leucocytes étaient plus nombreux que dans les formes avec rate normale.

— L'hyperbilirubinémie manifeste, réaction de Van der Bergh, positive 3 fois sur 11. L'urobilinurie accentuée chez 8 malades, légère chez 2 autres, non évidente chez un dernier.

Par ces observations, Napier ajoutait au type d'anémie tropicale de L. Wills, des formes un peu spéciales, avec splénomégalie, réticulose initiale élevée, hyperbilirubinémie notable, urobilinurie.

Lors de l'administration de marmite (levure autolysée spéciale), jamais la réponse des réticulocytes

ne manqua, bien que demeurant moins importante que celle obtenue dans l'anémie pernicieuse par le traitement hépatique. Néanmoins, l'accroissement du nombre des hématies était comparable à celui observé dans la maladie de Biermer, par ingestion d'extrait de foie buvable. L'auteur pense cependant que les résultats du traitement, intéressants déjà, auraient été plus convaincants si des doses plus fortes de marmite avaient été utilisées. Une malade, dont le chiffre des hématies était à 1.500.000, ayant reçu un traitement plus intense, subit au sixième jour une crise réticulocytaire à 40 %. Pour les cinq malades splénomégaliqes, la marmite fit diminuer le volume de la rate. En définitive, l'extrait de levure de bière autolysée donnait de bons résultats, mais incomplets.

Formes avec atrophie gastrique et linguale.

Dans le cas 1 de Groen et Snappers, la langue était lisse et vernissée, typiquement huntérienne, la chlorhydrie gastrique diminuée. Il en était de même dans le cas 2.

Formes avec splénomégalie.

Dans l'un des deux cas de Benhamou, comme chez les hommes de Napier, la rate était très grosse.

Dans tous les cas, l'anémie était macrocytique, la moelle non biermerienne (Benhamou), et la guérison fut obtenue par la levure de bière.

Ces faits méritent de nouvelles études.

En l'état actuel de nos connaissances, ils suggèrent

que la maladie de Lucy Wills est plus complexe qu'elle ne l'a décrite.

Sous l'influence de la carence en facteur B_2 ou B_i , les sujets pourraient, suivant leurs prédispositions individuelles, faire une anémie macrocytique levuro-curable :

- soit simple,
- soit avec œdème (type $B_1 + B_2$) de Lucy Wills,
- soit avec atrophie digestive,
- soit avec splénomégalie,
- soit avec syndrome hémolytique.

La maladie est peut-être encore plus complexe.

Encore une fois, ce n'est là qu'une hypothèse et il est possible aussi qu'il faille, dans l'anémie macrocytique levuro-curable, distinguer des maladies différentes par leur cause même ; en d'autres termes que, de même que pour le type avec œdème, les associations lésionnelles soient dues à l'association de différents facteurs. La carence du facteur B_2 — ou peut-être plus précisément le facteur B_6 — engendrerait le type pur de l'anémie de Lucy Wills.

D'autres hypothèses pourraient être émises.

Formes associées — Formes deutéropathiques

Dans ce travail, nous nous attachons à l'anémie macrocytique idiopathique, apparaissant en dehors de toute autre affection.

Mais l'anémie macrocytique levuro-curable est souvent associée. On peut discuter s'il s'agit d'une association pure, c'est-à-dire s'il existe d'une part une

anémie spéciale de carence, et d'autre part une maladie intercurrente ; ou bien si l'autre maladie n'a pas engendré la carence qui se traduit par l'anémie macrocytaire levuro-curable.

Il semble bien que chacune des explications est valable suivant les cas. Mais, dans la majorité des observations, on a l'impression que l'anémie de Lucy Wills a été engendrée par l'autre maladie qui provoque les troubles de l'assimilation.

Dès le début de ces recherches, Lucy Wills eut l'attention attirée sur ces associations. Elle signala en particulier celle avec la malaria, les helminthes et la sprue.

Ici nous rapportons l'association d'une forme fruste d'anémie macrocytique avec un alcoolisme invétéré ; chez une tuberculeuse ganglionnaire guérie de ces adénopathies par l'huile de foie de morue à hautes doses. Ce fait démontre en clinique humaine ce qui a été vu par les expérimentateurs, que les vitamines liposolubles A et D, que l'huile de foie de morue, n'entravent en rien le développement de l'anémie macrocytique levuro-curable. Il nous paraît probable que l'alcoolisme, par les troubles digestifs et l'inappétence qu'il entraîne, est une cause d'anémie de Lucy Wills.

DIAGNOSTIC

Le diagnostic se pose avec toutes les anémies et plus spécialement avec les anémies qui s'accompagnent d'augmentation de la valeur globulaire et du diamètre des globules rouges.

1. LA MALADIE DE BIERMER

Pour la clarté du sujet, il importe de distinguer deux cas :

Premier cas.

Le malade est examiné avant tout traitement

Le diagnostic ne saurait faire de difficultés, ni au point de vue clinique, ni au point de vue hématologique.

Le malade, au moins celui qui est gravement atteint, a une langue rosée, lisse et comme vernissée. L'estomac est atrophié, de l'atrophie spéciale décrite par Paul Chevallier et F. Moutier, atrophie diffuse avec plaques nacrées d'atrophie extrême...

Le sang montre une forte hyperchromie avec une

anisomégalocytose évidente : beaucoup de globules rouges sont géants. Parmi les globules rouges à noyaux, qui sont quasi-constants, on trouve les mégalo blastes à vaste protoplasma et à noyau perlé, les mégalo blastes biernériens...

Lucy Wills et ses collaborateurs ont bien marqué les caractères différentiels. L'anémie macrocytique spéciale se distingue de la maladie de Biermer par :

- la taille plus réduite des hématies. Il y a macrocytose et non mégalo cytose, malgré la présence constante, sur laquelle insiste L. Wills, de mégalo blastes en plus ou moins grand nombre dans la formule sanguine. Ceci tant dans l'anémie de l'homme que dans celle expérimentalement produite chez le singe.

- la moindre irrégularité de la taille, la forme et la coloration des globules rouges.

- l'hyperchromie plus modérée.

- l'augmentation du nombre des leucocytes, mais le nombre peut en être normal ou abaissé.

- l'absence de tout processus hémolytique, taux de bilirubine normal dans le sérum, urobiline urinaire non augmentée. L'auteur en fait un caractère essentiel de différenciation.

- la présence, malgré les troubles digestifs possibles, vomissements et diarrhées, d'acide chlorhydrique libre dans l'estomac, d'une langue normalement papillée, d'une muqueuse gastrique normale (P. Chevallier et F. Moutier).

- l'absence constante de symptômes nerveux et de rémissions spontanées au cours de l'évolution.

- la présence d'œdèmes fréquents et souvent importants sans lésion rénale.

- la guérison par la levure de bière ou ses extraits d'autolyse.

Nous n'insisterons pas sur ce diagnostic : aucune confusion n'est plus aujourd'hui possible.

*
**

Tout au moins dans la forme typique, celle de Lucy Wills, car si l'on admet la possibilité de langue de Hunter, d'atrophie gastrique, d'hémorragies réti-niennes, d'ictère hémolytique, la maladie se rapproche beaucoup de celle de Biermer. L'examen du sang et la ponction de la moelle permettent alors, *chez un malade qui n'a pas encore été traité*, de faire le diagnostic.

Second cas.

Le malade est examiné après traitement

M. Paul Chevallier a beaucoup insisté sur ce fait qu'un traitement par le foie, même donné à doses très insuffisantes, à des doses qui ne peuvent guérir le malade et qui laissent persister le plus grand nombre des troubles cliniques, ce traitement insuffisant peut débiermérer le sang. L'hyperchromie est alors modérée ou moyenne. Les globules ne sont plus énormes, bien qu'encore gros ; ce ne sont plus des mégalo-cytes, mais des macrocytes ; l'anisomacrocytose s'est substituée à l'anisomégalocytose. Les globules rouges nucléés ont disparu du sang, ou, s'il en reste de très rares, ce ne sont plus des mégalo-blastes...

C'est alors que le diagnostic peut être très délicat.

Il reste bien quelques nuances, mais ce ne sont que des nuances. Par exemple : l'anisocytose est beaucoup moins marquée dans l'anémie macrocytique levuro-curable que dans la maladie de Biermer, où

existent, à côté de très gros globules, des globules très petits. Les différences de coloration sont aussi moins marquées...

La ponction sternale semblerait, de premier abord, devoir être d'un grand secours. La nappe mégaloblastique de la maladie de Biermer est quasi-pathognomonique. Mais Lucy Wills a montré qu'elle pouvait être quasi-identique dans la maladie qu'elle a reproduite chez le singe. Chez l'homme, au contraire, la moelle est quasi normale (Benhamou), non mégaloblastique, mais plutôt pauvre.

L'épreuve du traitement peut-elle conduire à une certitude ? Non. Car l'anémie de Biermer peut réagir à la levure et l'anémie macrocytique réagir au foie. Ce dernier point semble acquis pour la majorité des cas d'anémie macrocytique.

La guérison de l'anémie de Biermer par la levure semble plus douteuse, la levure pouvant n'avoir, en général, qu'une action minime ou passagère. Cependant, dans quelques cas, Goodall, Ungley et James, obtinrent la guérison d'anémies macrocytiques (lisez : mégalocytaire) en tous points assimilables à l'anémie de Biermer par administration massive d'un extrait de levure de bière du type de la « marmite » de Wills.

Il est quasi certain que certaines anémies de Biermer ont été considérées, à tort, comme des anémies macrocytiques levuro-curables.

Il semble aussi certain que, jusqu'à ces dernières années, on a étiqueté « Biermer » des anémies de Lucy Wills.

Pour Groen et Snapper, nombre d'« anémies pernicieuses avec présence d'acide chlorhydrique libre dans l'estomac » ne sont que des anémies macrocy-

tiques par déficience alimentaire. Comme les autres, elles seraient produites par l'absence du facteur extrinsèque. Absted a groupé dans une étude critique plusieurs de ces anémies pernicieuses atypiques avec conservation de l'acidité gastrique. Dans la plupart des observations recueillies, l'insuffisance du régime alimentaire est frappante, et le manque de facteur extrinsèque est peut-être, en dernière analyse, si l'on adopte la théorie de Castle, la cause de l'anémie. Pour le démontrer, Barnett prend un malade atteint d'anémie type Biermer, mais avec acide chlorhydrique libre, et fait macérer de la viande de bœuf dans le suc gastrique de ce malade ; cette macération est donnée à un sujet atteint d'anémie pernicieuse achlorhydrique. Après quelques jours de traitement, une réponse des réticulocytes se produisit, aussi nette que celle observée lors de la cure hépatique. Si intéressante que soit cette expérience, elle ne démontre pas que le premier malade n'était pas biernérien. Notre maître M. Paul Chevallier a publié deux cas de Biermer typique tout au début où l'estomac n'était pas encore lésé.

2. L'ANEMIE MALIGNE INTERMEDIAIRE DE PAUL CHEVALLIER

L'anémie maligne intermédiaire n'est pas sans ressembler beaucoup à l'anémie macrocytique levurocurable lorsqu'on se contente d'examiner le sang. On y retrouve une augmentation modérée du diamètre des globules rouges (macrocytose) sans grande anisocytose et une augmentation, modérée, de la valeur globulaire. Celle-ci tend à s'abaisser lorsque la déglobulisation augmente, alors que dans l'anémie macro-

cytique la valeur globulaire monte avec la déglobulisation ; mais il serait prématuré d'attacher une valeur caractéristique à ce signe avant qu'il soit démontré que l'abaissement d'aggravation de la valeur globulaire est constant dans l'anémie maligne intermédiaire.

Dans les deux variétés se voit une tendance au subictère.

Mais au point de vue clinique, la différence est très nette. L'anémie maligne intermédiaire s'accompagne d'un syndrome hémorragique qui, pour n'être pas intense, n'en est pas moins net. La rate et le foie sont plus ou moins augmentés de volume... La langue et l'estomac restent normaux.

Bien que l'évolution soit entrecoupée de rémissions, la gravité de la maladie est extrême.

C'est à cette maladie que M. Paul Chevallier a tendance à rattacher l'anémie macrocytique hémolytique tropicale d'Hamilton Fairley que l'auteur a vu relativement fréquente en Macédoine. Lucy Wills accepte au contraire de ranger cette affection à côté de celle qu'elle a vue aux Indes, tout en insistant sur les différences importantes ; elle considère l'hémolyse et le syndrome hémorragique comme une complication et précise qu'elle a toujours écarté de ses recherches les anémies macrocytiques hémolytiques. Dans les quarante cas qu'a observés Hamilton Fairley, le rôle du régime alimentaire ne peut être mis en doute. Les malaises touchés par l'anémie étaient presque complètement privés de protéines animales. Comme l'avait vu L. Wills, l'affection est plus sévère chez la femme enceinte.

La langue est normale, il y a de l'acide chlorhydrique libre dans la sécrétion gastrique après repas

d'épreuve. Absence de signes nerveux. Graisse des fèces normales, glycémie normale. Le subictère est fréquent, le purpura et les gingivorragies constants et importants. La rate et le foie sont très augmentés de volume. Hyperbilirubinémie plasmatique, urobiline urinaire très accrue. Défaillance cardiaque au stade terminal.

A la ponction sternale, de très nombreux érythroblastes primitifs, quelques mégalo blasts et, fait frappant, des myélocytes.

A l'autopsie, grosse hypertrophie du système réticulo-endothélial avec pigmentation, hépatomégalie, splénomégalie, moelle osseuse hyperplasique.

Le traitement par les extraits hépatiques améliore les malades au même titre que l'administration d'extrait de levure de bière autolysée type marmite de Wills. Toutefois, les doses utilisées, tant pour le foie que pour la marmite, devaient être plus élevées que celles indiquées par Wills.

3. AUTRES DIAGNOSTICS

Nous n'insisterons pas sur les autres diagnostics.

La sprue se reconnaît aux aphtes et à la diarrhée graisseuse.

L'anémie de la néphrite atrophique, à laquelle il convient de penser, a pour elle l'azotémie, ou, avant l'azotémie, l'élévation extrême de la constante d'Ambard...

PRONOSTIC ET TRAITEMENT

Pronostic

Le pronostic dépend de la gravité de l'anémie et des symptômes surajoutés.

Dans les formes graves, l'anémie extrême, associée à un anasarque, type rencontré à Madras, serait bien plus grave que l'anémie sévère accompagnée d'œdèmes assez modérés, commune à Bombay.

Dans les formes légères, le pronostic vital est bénin, mais tant qu'un traitement convenable n'est pas institué, le malade est un peu infirme.

Traitement

Le traitement comprend d'abord le régime alimentaire, ensuite des médicaments convenables.

1° Le régime alimentaire.

Le régime alimentaire doit être riche en viandes, de préférence rôties ou grillées, en légumes verts et en fruits. D'après certains auteurs, ce régime, à lui seul, peut suffire à guérir certains malades (Groen et Snappers). Ayant observé des anémies légères, M. Paul Chevallier a vu au contraire que, lorsque la levure de bière est cessée trop tôt, et que les patients suivent un régime pourtant bon, ils restent un peu fatigués, bien que le sang ne présente plus aucune anomalie.

2° Les médicaments.

Le médicament par excellence est la *levure de bière*.

La levure séchée est sans effet.

Lucy Wills dit que la levure fraîche est sans effet et a cherché à expliquer ce fait par la résistance des cellules de la levure vivante à l'action du suc gastrique.

Mais le fait lui-même est inexact. Benhamou a montré que l'on guérissait fort bien les malades en donnant 20 gr. par jour de levure bien fraîche. Notre maître M. Paul Chevallier donne 20 à 30 gr. de levure fraîche, ou bien encore six ampoules par jour de cultures de levures fabriquées pour guérir certains troubles intestinaux.

Les Anglais donnent volontiers une spécialité de levure de bière autolysée. C'est celle qui a servi aux premières expériences de Lucy Wills.

Avec cette « marmite », les résultats furent très satisfaisants. Utilisée dans le traitement de 22 cas environ, l'amélioration clinique obtenue était aussi marquée que l'amélioration hématologique. Il était donné aux malades 4 gr. de marmite deux à quatre fois par jour, suivant la sévérité de l'anémie. En quelques jours, on voyait les vomissements s'arrêter, la diarrhée, quand elle existait, disparaître, les œdèmes s'effacer. Parallèlement, la réticulose atteignait un taux élevé de 30 à 40 %, le nombre des hématies augmentait sans cesse. A remarquer que, aussi bien dans les anémies associées à la grossesse, aux helminthiases, à la malaria et à la sprue, que dans les formes pures, la réponse au traitement était similaire. Fait intéressant à souligner : la rétrocession

précoce des œdèmes importants si souvent associés à l'anémie, dès que le traitement était institué.

Il y eut parfois des échecs, mais alors les auteurs les expliquent par le fait de complications, soit septiques, soit cardiaques terminales.

Les extraits de foie, aussi, sont nocifs. Dans les expériences de Lucy Wills, de nombreux malades des deux séries, comprenant des femmes gravides et non gravides, furent soumis à des thérapeutiques différentes. Les uns ne reçurent que des extraits hépatiques, soit en ingestions, soit en injections, les autres de l'extrait de levure de bière autolysée. Les résultats obtenue furent identiques pour les deux modes de traitement.

Le produit très purifié, antibiermerien, l'anahémine, est tout à fait inactif (Wills). Il devient actif si on l'associe, par voie parentérale, à la levure *per os*. Pour Lucy Wills, la meilleure méthode serait de combiner l'administration parentérale d'extraits hépatiques totaux à l'ingestion journalière de 30 gr. d'extrait de levure de bière autolysée.

On peut encore donner un extrait de foie courant, c'est-à-dire non purifié à l'extrême, l'équivalent pondéral de 500 à 600 gr. de foie de veau frais. Mais ce traitement n'a aucun avantage, puisqu'il coûte infiniment plus cher que la cure de levure.

D'ailleurs, il n'est pas toujours actif. Dans les cas de Benhamou, le traitement hépatique fut absolument sans effet, et la levure de bière fraîche amena une guérison surprenante.

Se basant sur les irrégularités d'action des différents traitements : anahémine et levure, Napier et ses collaborateurs, à Calcutta, essayèrent de scinder en plusieurs groupes les anémies macrocytiques ayant

des caractères étiologiques, hématologiques et cliniques communs. Nous avons dit que l'on avait l'impression que les auteurs anglo-indiens avaient mêlé plusieurs types cliniques différents. Il n'en reste pas moins qu'au point de vue thérapeutique, comme au point de vue clinique et pathogénique, tout n'est pas dit sur les anémies macrocytiques levuro-curables.

Il faut retenir que certaines anémies qui rappellent l'anémie de Biermer sans y ressembler, guérissent admirablement par la levure de bière à dose suffisante, alors que ce traitement est généralement fort médiocre dans la maladie de Biermer.

OBSERVATIONS

CAS DE J. GROEN ET I. SNAPPERS

Les cas publiés par J. Groen et I. Snappers diffèrent à la fois de ceux décrits par L. Wills et par Napier. Ce sont deux anémies macrocytiques hyperchromes, ressemblant de très près à l'anémie pernicieuse.

OBSERVATION I

W. M..., âgée de 33 ans. Nous avons donné ailleurs les circonstances étiologiques. La malade ayant séjourné pendant longtemps au Venezuela et dans les Indes, avant de revenir à Amsterdam où elle fut suivie.

Les troubles débutèrent par de la diarrhée, qui persista quelques jours, puis fit place à la constipation. L'appétit disparut complètement et la malade se mit à vomir sans cause apparente, si bien qu'elle se crut enceinte. L'amaigrissement s'ensuivit avec pâleur, fatigue, palpitations cardiaques. La température oscillait entre 37 et 38°.

La menstruation avait toujours été régulière et quantitativement normale. Pas d'avortements. Pas d'hémorragies.

Les antécédents personnels et familiaux étaient bons. La malade avait un fils de 11 ans bien portant.

A son retour des Indes, elle était très pâle et ne pesait plus que 40 kilogs. La peau sèche montrait une pigmentation brune sur la face, l'abdomen et le dos des mains.

La langue était lisse, polie, véritable glossite de Hunter. Les dents absentes.

Rien aux poumons.

Un souffle systolique couvrait toute l'aire précordiale.

L'abdomen normal, la rate augmentée de volume était à peine palpable.

Le fond d'œil présentait de petites hémorragies.

L'examen neurologique était négatif.

Les urines contenaient des traces d'albumine et un excès d'urobiline.

Pas d'hémorragies occultes dans les selles. Les fèces étaient bien formées et l'examen microscopique ne révélait ni résidus alimentaires non digérés, ni présence de parasites intestinaux.

Le Bordet-Wassermann et le Pirquet se montraient négatifs, la réaction de Van den Bergh normale.

Le suc gastrique ne contenait pas d'acide chlorhydrique libre. Deux heures après un repas d'épreuve, 400 cc. de bouillon, on obtenait:

HCl libre = 15.

HCl combiné = 62.

La quantité de suc gastrique était considérablement diminuée. Mucus abondant et nombreux leucocytes dans le produit de sécrétion. Grand nombre de leucocytes également dans la sécrétion duodénale et dans la bile recueillis par tubage. La concentration des diastases était de 640 unités Wohlgemuth, valeur normale.

La courbe d'hyperglycémie provoquée par ingestion de 50 gr. de glucose était aplatie.

L'examen du sang donnait:

Hémoglobine.	35 %
Hématies	1.450.000
Valeur globulaire	1,3

Anisocytose, poïkilocytose, polychromie très marquées. Pas d'hématies nucléées. Diamètre moyen des cellules: 9,47. Proportion des réticulocytes: 0,2 %.

Formule leucocytaire:

Polynucléaires.	54 %
Monocytes.	9 %
Lymphocytes	37 %

Le diagnostic d'anémie pernicieuse était alors porté, malgré la présence d'acide chlorhydrique libre dans l'estomac, après repas d'épreuve.

La malade reçut deux transfusions de sang, un régime alimentaire mixte, de l'acide chlorhydrique dilué, du fer, un extrait hépatique parentéral et du foie par la bouche. La guérison s'établit rapidement. Les vomissements cessèrent, le poids augmenta de 7 kg. en 7 semaines, la pigmentation disparut. A la septième semaine, taux de l'hémoglobine 100 %, hématies 4.500.000. Quatre semaines après l'admission de la malade à l'hôpital, l'acide chlorhydrique libre réapparaissait et le tubage gastrique, 1 heure après repas d'épreuve, donnait les chiffres de:

60, HCl libre,
80, HCl combiné.

La sécrétion gastrique était considérablement augmentée.

L'état de santé de la malade demeura excellent par la suite. La guérison se maintint, malgré l'arrêt de toute thérapeutique, par l'unique institution d'un régime mixte, comprenant de la viande, des légumes et des fruits. Six ans après, l'examen du sang ne révélait aucune anomalie.

OBSERVATION II

Jeune fille de 14 ans .

Rien dans les antécédents, hormis une bronchite et une pneumonie. A l'âge de douze ans, l'enfant est traitée pour anorexie, fatigue, anémie. Un séjour à la campagne est fait pour cette raison. Mais six mois plus tard, la faiblesse et la pâleur s'étaient considérablement accrues. La malade était déprimée et très irritable. Quelques semaines avant son admission à l'hôpital, elle eut de la flatulance abdominale, de la fièvre, des maux de tête, deux saignements de nez, de la diarrhée. Ces troubles disparurent, mais la jeune fille continua à se plaindre de fatigue et d'étourdissements. L'intestin était régulier. Six mois avant son entrée à l'hôpital, la menstruation s'établit normalement.

Dans l'ensemble, il n'y avait ni amaigrissement, ni signes respiratoires, circulatoires ou génitaux.

A l'examen, on se trouvait en présence d'une enfant maigre de taille normale, d'une pâleur remarquable et d'un teint jaune citron. La peau et les cheveux étaient secs. La dentition mauvaise. La langue lisse, décapillée.

Cœur et poumons normaux.

Rate palpable sous le rebord costal gauche.

Examen radiographique du thorax, du squelette, du tube digestif, négatif.

Température entre 37 et 38°.

Les urines contenaient un grand excès d'urobiline.

Ni œufs, ni parasites, ni hémorragies occultes dans les selles. A l'examen microscopique, graisse en excès, hydrates de carbone non digérés. Après addition d'un litre de lait au régime, l'analyse chimique donna les chiffres suivants:

Graisse totale du résidu sec....	33,05	%
Graisse neutre.	9	%
Savons.	21,05	%
Acides gras	3	%

Valeurs supérieures à la normale, étant donné l'âge de la malade.

Il n'y avait pas d'acide chlorhydrique libre dans la sécrétion gastrique. 1 h. 30 après repas d'épreuve, 400 cc. de bouillon, on obtenait par tubage:

HCl libre:	13
HCl combiné:	55

A l'examen microscopique: leucocytes.

La courbe d'hyperglycémie provoquée, par ingestion de 50 gr. de glucose, était aplatie.

Calcium et phosphates du sérum normaux. males.

Protéine totale, albumine et globuline, également normale.

Réaction de Van den Bergh positive.

Bordet-Wassermann, Pirquet, Vidal, négatifs.

Formule sanguine donnait:

Hémoglobine	30 %
Hématies.	1.040.000
Valeur globulaire	1,3
Leucocytes.	2.300
Plaquettes.	70.000

Détails des leucocytes:

Polynucléaires.	58 %
Monocytes.	7 %
Lymphocytes.	35 %

En outre, 2 normoblastes, 2 mégalo blastes typiques pour 100 leucocytes. — Il y avait, d'une façon très marquée, anisocytose, poikilocytose, mégalo cytose, et un certain degré de polychromie. Diamètre moyen des cellules: 8,2 μ . Réticulocytes, entre 1,5 et 3 %.

Après une période de contrôle d'un régime sans viande pendant laquelle la formule sanguine ne changea point, la malade était mise à un régime mixte comprenant, un litre de lait par jour, beaucoup de viande, fruits, légumes. Le taux des réticulocytes monta à 14 %, hémoglobine 39 %, hématies 1.500.000.

On ajouta ensuite à ce régime 3 cuillères à café par jour de « Vegex » (préparation riche en complexe vitaminique B), on obtint une seconde réponse des réticulocytes dont le taux monta cette fois à 18,4 %. L'hémoglobine et les hématies augmentèrent rapidement.

Deux mois après, la formule sanguine était:

Hémoglobine.	80 %
Hématies.	4.000.000

Retour de la courbe de Price-Jones à la normale et disparition de l'excès d'urobiline urinaire.

Un nouveau tubage gastrique, 1 h. 30 après repas d'épreuve, ramena un flot abondant de suc avec:

HCl libre:	36
HCl combiné:	48

Après sa sortie de l'hôpital, la malade continua à suivre un régime alimentaire mixte. L'état général et hématologique resta excellent.

En somme, dans les deux cas de J. Groen et Snapers, l'analogie avec la maladie de Biermer est frappante, mais non complète: augmentation des pigments biliaires dans le sang et l'urine, langue lisse, pigmentation cutanée, modifications du caractère, mais macrocytose et non mégaloctose. Présence d'acide chlorhydrique libre dans l'estomac en quantité infime, avec une sécrétion gastrique quantitative très diminuée, mucus abondant, leucocytes nombreux.

Dans la première observation, la rémission obtenue par le traitement hépatique avait été maintenue pendant cinq années par le simple régime alimentaire mixte. Dans la seconde, la guérison complète était produite par le seul régime mixte, avec adjonction de produits riches en facteurs du complexe B. Toujours après le traitement, la quantité de suc gas-

trique augmentait considérablement après repas d'épreuve, en même temps qu'il y avait notable diminution du mucus, disparition des leucocytes et accroissement important du taux d'acide chlorhydrique libre.

Caractère particulier, la courbe d'hyperglycémie en plateau.

Ces faits font donc penser qu'il ne s'agissait pas, en définitive, d'anémies pernicieuses véritables. Les auteurs croient que de nombreux cas « d'anémie pernicieuse avec acide chlorhydrique libre » publiés jusqu'ici, seraient plutôt des anémies par carence, de même type que celles qu'ils eurent l'occasion d'observer.

L'absence de diarrhée graisseuse permettait d'éliminer la sprue.

CAS DE BENHAMOU

Benhamou décrit deux cas d'anémie macrocytique tropicale, vus cette fois en Afrique du Nord. L'un reproduit point par point la description de Lucy Wills, l'autre se rapproche beaucoup de ceux observés par Napier. Nous les résumerons brièvement ici :

OBSERVATION I

Coh... Pierre, 43 ans. Le malade a fait depuis 4 ans plusieurs séjours à l'hôpital pour une anémie se tradui-

sant par de l'asthénie, de la dyspnée, de la fatigue au moindre effort, au point que tout travail devient impossible. A son entrée, la pâleur jaunâtre, l'amaigrissement, la dépression physique et intellectuelle étaient frappants. Pas de splénomégalie, pas d'augmentation de volume du foie, pas d'adénopathies. Souffle anémique de la région précordiale. Absence de signes neurologiques. Fond d'œil normal. Pas de température.

L'examen du sang donna:

Hématies.	2.470.000
Valeur globulaire.	1,10
Réticulocytose.	1,45 %
Leucocytes.	8.200
Plaquettes.	276.000
Polynucléaires.	70
Monocytes.	24
Lymphocytes.	6

L'échelle érythrocytométrique montra qu'il s'agissait d'une anémie macrocytique avec déplacement vers la droite de la courbe de Price-Jones. L'équilibre humoral était normal, sans hyperbilirubinémie. Le tubage gastrique, après épreuve à l'histamine, révéla une acidité.

Aucun antécédent pathologique ne pouvait être noté, ni syphilis, ni paludisme, ni parasitose intestinale. Le médullogramme obtenu par ponction sternale était normal, éliminant la maladie de Biermer.

Une alimentation variée et substantielle fut alors donnée au malade, sans qu'aucune amélioration ne se produisit. La cure de foie de veau cru, à la dose de 3 à 400 grammes par jour, n'amena pas de crise réticulocytaire ou d'augmentation des hématies après 20 jours. Les extraits hépatiques buvables et injectables, associés au protoxalate de fer à haute dose, 10 gr. par jour pendant 15 jours, furent également inactifs. L'acide ascorbique à la dose de 200 mmg. fut sans effet. Par contre, l'anémie par carence étant fortement suspectée par l'auteur, il fut alors donné 10 gr. de levure de bière 2 fois par jour. Dès le dixième jour, pour la première fois, le taux des réticulocytes s'élevait à 8 %, le chiffre des globules rouges

montait régulièrement pour atteindre 5.020.000 deux mois plus tard.

En même temps, les forces et l'aptitude au travail revenaient, le psychisme s'améliorait. En deux mois, le gain pondéral fut de 12 kg. Suivi depuis huit mois, malgré la cessation du traitement, la guérison se maintient chez ce malade, absolument parfaite.

OBSERVATION II

Kak... Nedj..., 48 ans. Malade envoyée de la maternité pour une anémie grave après un avortement spontané de 3 mois. Les hémorragies n'étaient pas suffisantes pour justifier la gravité de son état. Rien dans les antécédents en dehors d'un paludisme ancien. Femme amaigrie et très pâle. A l'examen, le foie débordait le rebord costal de deux travers de doigt, la rate très augmentée de volume dépassait les côtes de quatre travers de doigt. Pas de signes neurologiques, fond d'œil normal, pas de température. Le Bordet-Wassermann était négatif.

L'examen de sang donnait:

Hématies.	1.800.000
Valeur globulaire	1,20

Caractéristique essentielle, macrocytose importante et déplacement sur la droite de la courbe de Price-Jones.

Leucocytes: 6.100; plaquettes: 360.000.

Pas de troubles de la crase sanguine.

Bilirubinémie: 1,2; réticulocytose: 1,8 %.

Le tubage gastrique après épreuve à l'histamine montre la persistance d'acide chlorhydrique libre dans l'estomac.

Médullogramme sensiblement normal, sans mégalo-blastose.

Après échec de la thérapeutique par les extraits injectables de foie, associés au fer à haute dose; la levure de

bière fut administrée à raison de 10 gr. deux fois par jour. Au sixième jour, la réticulocytose passait à 5 %, le nombre des hématies s'élevait progressivement pour atteindre 3.800.000 douze jours plus tard. La malade se recolorait, reprenait de l'appétit, gagnait 2 kg. en quinze jours.

En résumé, Benhamou et Nouchy ont observé deux types d'anémie macrocytique hyperchrome, résistant à toutes les médications hématopoïétiques classiques les plus puissantes, guérissant d'une manière quasi spécifique par la levure de bière.

DEUX CAS DE FORME FRUSTE D'ANÉMIE MACROCYTAIRE

OBSERVATION I

(Service de M. le Docteur Paul Chevallier,
à l'Hôpital Cochin.)

Geor... Edouard, 28 ans, employé des P.T.T.

Le 20-12-37: le malade vient consulter le docteur Paul Chevallier parce qu'il a pâli, qu'il digère mal et qu'il a maigri de dix kilos depuis un an. Il n'a, dit-il, jamais été bien portant, mais actuellement il est particulièrement fatigué; il a des étourdissements et un affaiblissement de la vue qu'un ophtalmologiste a rapporté à une faiblesse des muscles accommodateurs. Après chaque repas, lourdeur d'estomac et engourdissement de l'esprit qui dure deux ou trois heures; les digestions sont meilleures si le malade ne boit pas et prend seulement un

peu de viandes légères, comme du jambon. Estomac souvent gonflé de gaz. *Langue normale*. Malade nerveux et émotif, déprimé, mais aucun signe nerveux objectif. Pouls non accéléré, battements des artères au cou et de l'aorte au manubrium. Cœur normal. Rate et foie normaux. Aucune adénopathie.

La syphilis a été recherchée dans un autre service: le Wassermann est négatif et le liquide céphalo-rachidien normal.

Examen de sang (voir ci-après).

Gastroscope, le 21-12-37 (Docteur F. Moutier): *estomac normal*.

Ponction sternale: la moelle osseuse est sensiblement normale.

Rien à noter dans les antécédents. Le malade dit qu'il n'a jamais été très bien, mais que sa fatigue et sa dépression augmentent régulièrement depuis deux ans. Il semble avoir mangé normalement, sauf depuis qu'il se sent plus souffrant: il ne mange presque plus.

Le 22-12-1937, M. Paul Chevallier prescrit 20 gr. par jour en deux fois, de levure de bière fraîche.

Le malade est revu les 9, 18, 25 février, et 4 mars 1938. Dès les huit premières semaines de traitement, l'amélioration commence: il est plus calme, dans un état physique plus constant; il n'a plus de phases de dépression. Après un mois de levure, l'amélioration est nette; le sang est devenu quasi normal. Mais le malade se plaint toujours d'être fatigué.

Le 13 avril 1938, le malade est toujours déprimé; mais il a eu, il y a un mois et demi, une grippe « qui traîne ». Il proclame une amélioration très nette de l'état général.

Le 18 mai 1938, le malade, qui continue la levure de bière, est resplendissant de santé. Il mange bien et digère bien. On continue la levure de bière.

Le 24 juin 1938, la santé est si parfaite qu'on ordonne de cesser la levure.

Le 8 juillet 1938, le malade revient, disant que depuis huit jours il est déprimé et ne peut plus lire: cette dépression est semblable à celle qui, en fin de 1937, le fit

EXAMEN DU SANG

<i>Globules rouges</i>	8-12-37	12-2-38	3-6-38	7-11-38
Hémoglobine	5.552.000	5.608.000	5.288.000	5.232.000
Valeur globulaire	100	110	100	100
Taille.	0,9	0,98	0,95	0,96
Forme	Très légère anisocytose, macrocytose	=	=	=
Couleur.	=	=	=	=
Réticulocytes.	1 %	1 %	1 %	1 %
Hématies nucléées	0	0	0	0
Plaquettes.	276.000	400.000	308.000	300.000
Leucocytes.	8.600	9.000	8.800	9.000
Neutrophiles.	51,5	65,5	61	60,5
Arneth.	1, 25, 46, 25,7	3, 36, 27, 23, 1	8, 19, 48, 24, 1	3, 19, 58, 17, 3
Eosinophiles.	1	2	2,5	0,5
Basophiles.	2	0	1,5	0
Lymphocytes.	5	7	7	9,5
Monocytes à granulations.	12	9	8	12,5
Monocytes sans granulations	27,5	16,5	20	16

consulter un ophtalmologiste qui ne trouva rien. On donne de la strychnine à petites doses et de la levure de bière.

Le 14 octobre 1938, étant guéri, le malade a cessé tout traitement depuis deux mois; les troubles ont reparu depuis un mois et s'accroissent. On recommence la levure.

Dans les semaines suivantes, le malade s'améliore. Il nous précise que, dès qu'il ne prend plus de levure, il se congestionne après les repas. Il prend 30 gr. de levure par jour.

Le 26 mai 1939, étant quasi guéri, le malade a cessé son traitement depuis quatre mois. Il a une mine de prospérité extraordinaire, est bien coloré, a engraisé... Mais il se trouve encore un peu déprimé et a quelques troubles de la vue que l'ophtalmologiste attribue à cette dépression. On redonne de la levure.

Le sang n'était anormal que lors du premier examen. Il n'y avait ni anémie ni hyperchromie, mais seulement une très nette macrocytose. Malgré le nombre de globules rouges normaux par millimètre cube, le malade était un peu pâle. Cette pâleur est probablement due à la diminution de la masse de sang.

OBSERVATION II

(Service de M. Paul Chevallier à l'Hôpital Cochin.)

A 27 ans, le 25 septembre 1926, Mme Mac... vient consulter pour hypertrophie de la rate. La rate est nettement mais modérément hypertrophiée. Le Wassermann est positif. Son mari est bien portant. Trois enfants de 7, 9 et 11 ans (huit ans plus tard la fille aînée sera soignée à la consultation du Docteur P. Chevallier pour érythème induré de Bazin). La malade est soignée par le sulfarsénol. La splénomégalie disparaît. Le traitement antisyphilitique est continué à peu près régulièrement à la

polyclinique du Docteur P. Chevallier à l'Hôpital Cochin. A partir de la seconde année du traitement jusqu'à aujourd'hui, 1939, le Wassermann et les autres réactions sériques resteront négatives.

A 30 ans, le 26 mai 1929, la malade va bien, mais on note une adénite sous-maxillaire droite, douloureuse, sensible au toucher, mais ferme et sans périadénite.

A 31-32 ans, le 4 août 1931, la malade revient, se plaignant de deux ordres de troubles:

a) Depuis dix jours est apparue une grosse adénopathie cervicale supérieure droite. Il existe à gauche un gros ganglion dur sans périadénite dans la région carotidienne inférieure, quelques ganglions plus petits le long du sterno-cléido-mastoïdien, et des ganglions sous-maxillaires gros comme de fortes noisettes. Pas d'autres adénopathies. Rate augmentée de volume.

b) Douleurs violentes dans les membres inférieurs, troubles visuels intenses. Abolition des réflexes rotuliens et achilléens. Pas de signe d'Argyll-Robertson. Le diagnostic de polynévrite éthylique a déjà été fait par le docteur Tinel, consulté quelques semaines avant.

La malade a la passion de boire; elle boit, nous dit-elle, surtout du vin. Son mari confirme sa fâcheuse habitude d'alcoolique qui boit tout ce qu'elle trouve et est, par périodes, ivre du matin au soir.

Le 28 septembre, les ganglions ont diminué, ou plutôt ils sont moins douloureux. Une biopsie est faite: elle montre un ganglion caséux qui tuberculise le cobaye.

C'est à ce moment que la malade commence l'huile de foie de morue. Elle reçoit en même temps des rayons ultra-violets sur le cou.

Le 29-1-1932, la malade va très bien. La polynévrite a disparu. Le cou est desquamé (coups de soleil répétés); les ganglions cervicaux sont de volume modéré.

Le 3-6-1932, la malade, qui est petite, est devenue très grasse; elle a engraisé de 10 kilos et pèse maintenant 55 kilos. La cicatrice de biopsie est parfaite. On sent une quinzaine de ganglions, gros comme des noisettes, mais ils ne font pas saillir la peau. En outre, dermite

artificielle des mains par eau de Javel. Le mari se plaint que sa femme perd la mémoire et a la manie de cacher tous les objets: elle boit toujours de façon exagérée.

Le 7-10-1932, état général excellent. Les ganglions du cou existent toujours, mais ils sont bien séparés les uns des autres, de volume minime: haricots, noisettes et deux amandes. La malade pèse 56 kilos; elle est grasse, mais elle dit qu'elle l'a été plus et qu'elle maigrit de 500 gr. par mois.

Le 10-1-1933, la malade est grasse, pèse 54 kilos et est bien portante. Les ganglions sont réduits à des noisettes et à des haricots. Elle se plaint de perte de la mémoire et de déficience des règles. Elle prend toujours de l'huile de foie de morue.

Le 10-11-1933, la malade a engraisé considérablement. Les ganglions du cou sont très diminués. A gauche cependant, on en palpe un de taille d'une amande sèche. Elle présente sur la face et le cou une éruption qui date de huit jours et au premier abord simule le lupus érythémateux, mais il existe de vives démangeaisons et l'évolution ultérieure sous l'influence du traitement est celle d'une dermite banale.

Ultérieurement, la malade est revenue un certain nombre de fois. Il ne reste que quelques haricots et pois adénopathiques; en raison de l'obésité de plus en plus forte, l'huile de foie de morue est supprimée.

Le 7-12-1938, la malade a 40 ans. Il ne reste plus trace des adénopathies cervicales. Signes évidents d'alcoolisme (tremblement menu des doigts et de la langue, etc...). Epistaxis et ecchymoses spontanées. Aorte battante. Tension 20-10, my 13, index 5 (Pachon). Wassermann négatif. Ebauche de souffle systolique aortique. Rate augmentée de volume à la percussion (six travers de doigts). Foie normal. Urines normales. *Gastroscopie* (Docteur F. Moutier). Le 7-1-1939: Muqueuse plus colorée que normalement, hypermyxique, fragile (elle saigne).

Le 11-1-1939, se plaint de troubles d'alcoolisme, car elle est en période de beuverie intense.

Divers examens ont été faits à plusieurs reprises. Le cholestérol est normal (1 gr. 85). Le sang est inté-

EXAMEN DU SANG

	14-9-31	7-12-31	29-1-32	10-11-33	7-12-38
Globules rouges	4.980.000	4.724.000	4.072.000	id.	4.666.000
Hémoglobine.....	75	85	95	id.	105
Valeur globulaire	0,75	0,91	1,17	id.	1,12
Aspect des globules ..	normal	normal	macrocytose modérée	macrocytose légère	anisomacrocytose, quelqu. poikilocytes
Réticulocytes.....	4 %	1 %	rares	1 %	0,5 %
Plaquettes.	512.000	260.000	508.000	id.	312.000
Leucocytes.....	—	7.400	10.200	11.600	11.800
Neutrophiles.	53	69,5	75,5	74,5	52
Arneth.	12, 39, 40, 8, 1	11, 26, 38, 23, 2	10, 20, 46, 19, 5	3, 21, 44, 26, 4	12, 37, 45, 4, 2
Granulations.	du type dit toxique	normales	normales	normales	normales
Eosinophiles.	0,5	0	0	0,5	1
Basophiles.	0	0	0	0	0
Lymphocytes.....	7,5	6,5	5	3,5	10,5
Monocytes agranuleux .	23,5	10	9	13,5	15,5
Monocytes granuleux ..	15,5	14	10,5	8	21

ressant. La malade, petite hémopénique, a évolué vers une anémie macrocytique faiblement hyperchrome, pour laquelle un traitement par la levure de bière a été prescrit récemment.

Le 7-12-31, coagulation 15', rétraction imparfaite, saignement 5' 1/2, lacet positif, sérum de couleur normale.

Le 29-1-1932, coagulation 18', rétraction bonne, saignement 11' 1/2, lacet fortement positif, sérum normal.

Dans cette observation on voit, après une période d'anémie hypochrome coïncidant avec une grosse adénopathie caséuse du cou, apparaître, lors de la guérison par l'huile de foie de morue, une anémie hyperchrome macrocytaire, avec neutropénie.

CONCLUSIONS

1. — L'anémie macrocytique levuro-curable a été découverte et étudiée expérimentalement par Lucy Wills et ses collaborateurs.

2. — Elle est due à une carence en facteur du groupe B₂.

3. — Dans sa forme typique, elle a un tableau clinique, une allure et un hémogramme spéciaux, un médullogramme quasi-normal. On a décrit récemment des formes plus complexes qui méritent de nouvelles études.

4. — Les formes intenses ne paraissent se voir que chez des miséreux. Les formes légères s'observent en France et semblent même relativement fréquentes.

L'anémie peut être favorisée par l'alcoolisme.

5. — Le diagnostic doit être fait surtout avec la maladie de Biermer et avec l'anémie maligne intermédiaire de P. Chevallier.

6. — Les formes secondaires sont fréquentes.

7. — Les vitamines liposolubles échouent. Le traitement de choix est la levure de bière à dose suffisante.

Vu: *Le Doyen,*

LAINEL-LAVASTINE.

Vu: *Le Président de Thèse,*

M. TIFFENEAU.

Vu et permis d'imprimer:

Le Recteur de l'Université de Paris,

BIBLIOGRAPHIE

- E. BENHAMOU, A. NOUCHY. — A propos de deux cas d'anémie tropicale macrocytique. Soc. franç. d'hématol., Séance du 5-11-37 — in *Le Sang*, n° 1, 1938.
- Paul CHEVALLIER. — Deux anémies macrocytaires idiopathiques: l'anémie maligne intermédiaire. — L'anémie macrocytique levuro-curable. — *Journal Médical Français*, décembre 1937, p. 405-406.
- W. B. CASTLE, M. B. STRAUSS. — Nature du facteur extrinsèque déficient dans l'anémie pernicieuse et ses relations avec l'anémie macrocytique. — *New England J. Med.*, 207: 55-59, 14 juillet 1932.
- Etude de l'anémie de la grossesse, sécrétion gastrique pendant la grossesse et le puerpérium. — *Am. J. M. Soc.* 184: 655-662, Novembre 1932.
- Etude de l'anémie de la grossesse, relations entre l'insuffisance du régime et la sécrétion gastrique dans l'hématopoïèse pendant la grossesse. — *Am. J. M. Soc.* 184: 663-673, Novembre 1932.
- Hamilton FAIRLEY. — Quarante cas d'anémie macrocytique hémolytique en Macédoine. *Lancet*, 1938. T. 2.
- J. GROEY, I. SNAPPER. — Défectuosités de l'alimentation à l'origine de l'anémie macrocytaire. — *The Am. of the Med. Soc.*, T. 193, n° 5, Mai 1937.
- D.R. MILLER et C.P. RHOADS. — Production chez les chiens d'un syndrome semblable à la sprue par un régime carencé en vitamine B₂. — *Proc. Soc. Exper. Biol. et Med.*, 30: 540-541, Janvier 1933.

- NAPIER. — Anémie macrocytique tropicale. — *Lancet*, 19 Sept. 1936, p. 679.
- H.C. TROWELL. — Anémie macrocytique tropicale. — *East African M. J.*, 15: 69-73, Juin 1938.
- L. WILLS et H.S. BILIMORIA. — L'anémie pernicieuse de la grossesse. Production de l'anémie macrocytique chez le singe par un régime alimentaire déficient. — *Indian J. M. Research* 20: 3991-402, Octobre 1932.
- L. WILLS et M.M. MEHTA. — Anémie macrocytique tropicale. — *Indian J. Med. Res.*, 17, 777, 1930.
- L. WILLS, M.A. CANTAB, M.B. LOND. — Traitement de l'anémie pernicieuse de la grossesse et de l'anémie tropicale. — *Brit. Med. Journal*, N° 3676, 20 Juin 1931.
- L. WILLS. — Anémie macrocytique tropicale. — *Indian J. Med. Res* 21, 669, 1934.
- L. WILLS et A. STEWART. — Anémie expérimentale du singe. — *Brit. Journal of experimental Pathology*, Tome 16, 444, 1935.
- L. WILLS, M.A. CAMB, M.B. LOND, P.W. CLUTTERBUCK, Ph. D. LEEDS et BARBARA D.F. EVANS. — Un nouveau facteur dans la production et le traitement de certaines anémies macrocytaires. — *Lancet*, 6 Fév. 1937, N° 5919, p. 311.
- L. WILLS, P.W. CLUTTERBUCK, BARBARA D.F. EVANS. — Un nouveau facteur dans la production et le traitement des anémies macrocytaires et ses relations avec les autres principes curatifs hémopoïétiques de l'anémie pernicieuse. — *The Biochemical Journal*, 31, 1937, T. 2, p. 2136.
- L. WILLS, M.W. LOND, BARBARA D.F. EVANS. — Anémie macrocytique tropicale et ses relations avec l'anémie pernicieuse. — *Lancet*, 20 Août 1938, V. 235, page 416.
- L. WILLS. — Anémie macrocytique tropicale. Communication à la London Association of the Medical Women's Federation. — *Lancet* 1938, T. 2.

